

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 8 日 (08.03.2001)

PCT

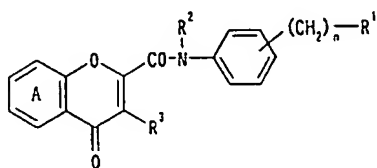
(10) 国際公開番号
WO 01/16127 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 311/24, 405/12, 413/12, 417/12, A61K 31/352, 31/4178, 31/422, 31/427, 31/453, 31/5377, A61P 19/08, 19/02, 19/10, 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05910
- (22) 国際出願日: 2000 年 8 月 31 日 (31.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/247418 1999 年 9 月 1 日 (01.09.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 安間常雄 (YASUMA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒567-0011 大阪府茨木市高田町 20 番 5 号 Osaka (JP). 川瀬雅弘 (KAWASE, Masahiro) [JP/JP]; 〒666-0251 兵庫県川辺郡猪名川町若葉 2 丁目 14-5 Hyogo (JP). 森 亮 (MORI, Akira) [JP/JP]; 〒661-0033 兵庫県尼崎市南武庫之荘 3 丁目 32 番地の 1 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 17 番 85 号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

/続葉有/

(54) Title: CHROMONE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME AND USES THEREOF

(54) 発明の名称: クロモン誘導体、その製造法及び用途

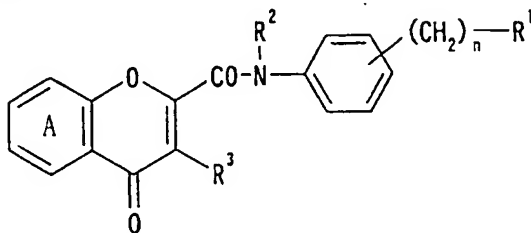


(I)

(57) Abstract: Chromone derivatives represented by general formula (I) or salts thereof; a process for the preparation thereof; and preventive or therapeutic agents for bone diseases, cartilage diseases or fracture, containing the derivatives or the salts. In said formula (I) A is an optionally substituted benzene ring; R¹ is an optionally substituted nonaromatic heterocyclic group; R² is hydrogen or hydrocarbyl; R³ is hydrogen, hydrocarbyl, or halogeno; and n is an integer of 0 to 3.

(57) 要約:

式



[式中、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹ は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R² は水素原子または炭化水素基を、R³ は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、n は 0 ~ 3 の整数を、それぞれ示す] で表されるクロモン誘導体またはその塩、その製造法および前記クロモン誘導体またはその塩を含有してなる骨疾患、軟骨疾患、骨折の予防・治療剤を提供する。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

クロモン誘導体、その製造法及び用途

5 技術分野

本発明は、骨形成促進作用を有するクロモン誘導体、その製造法および用途に関する。

背景技術

- 10 骨粗鬆症は、骨の量的減少がある程度以上になって、そのために何らかの症状または危険を起こしている病的状態あるいは疾患である。その主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。骨組織では、常に骨形成と骨吸収による骨破壊がバランスを保ちながら繰り返されており、骨形成では骨芽細胞が、骨吸収では破骨細胞が中心的な役割
- 15 を担っている。その骨形成と骨吸収による骨破壊のバランスがくずれ骨吸収が骨形成よりも強く起きるとき、骨の量的減少を伴い骨粗鬆症が起きる。

- 従来、骨粗鬆症の予防治療薬としては、エストロゲン剤、カルシトニン、ビスホスホネート等の骨吸収抑制物質が主に使用されてきた。しかしながら、これらの骨吸収抑制剤を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実である
- 20 場合もあり、十分な効果が得られていない。従って、骨粗鬆症の予防治療薬として、減少した骨量を積極的に増加させる骨形成促進剤が望まれている。

特開平 7-291983 号公報には、骨形成促進作用を有するベンゾピラン誘導体が開示されている。

25 発明の開示

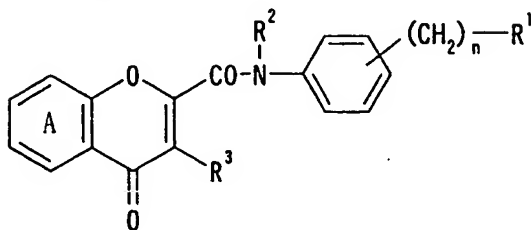
本発明は、際立って優れた骨形成促進作用を有するクロモン誘導体、その製造法、およびそれを有効成分として含有してなる骨形成促進剤を提供する。

本発明者らは、骨形成促進作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を行ったところ、非芳香族複素環基が結合した基を有するクロモン誘導体が、際立

って優れた骨形成促進作用を有することを見出し、この知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) 式

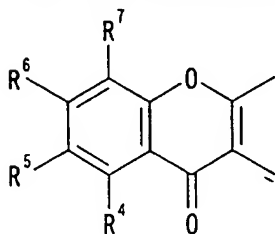


5

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または炭化水素基を、 R^3 は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、 n は0～3の整数を、それぞれ示す]で表されるクロモン誘導体またはその塩、

- 10 (2) 環Aが、水酸基、アシルオキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-10} アルキルチオ基、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ (式中、 m は1～4の整数を示す) で表されるアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、 R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、 R^3 が水素原子である上記(1)記載の
- 15 化合物またはその塩、

(3) 環Aを含む部分構造が、式



- [式中、 R^4 は水素原子または水酸基を、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基または C_{1-10} アルコキシ基を示し、それぞれは同一または異
- 20 なっていてもよい] で表され、 R^2 が水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 R^3 が水素原子である上記(1)記載の化合物またはその塩、

(4) R^1 で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳

香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～7員非芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物またはその塩、

- (5) 置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～7員非芳香族複素環基である上記(4)記載の化合物またはその塩、

- (6) 置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである上記(5)記載の化合物またはその塩、

- (7) R^1 で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、アミノ、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよびホスホノ基から選ばれる1～4個の置換基である上記(1)記載の化合物またはその塩、

(8) R^2 が水素原子であり R^4 が水酸基である上記(3)記載の化合物またはその塩、

(9) R^2 および R^4 がそれぞれ水素原子である上記(3)記載の化合物またはその塩、

- (10) 上記(1)記載の化合物のプロドラッグ、

(11) N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

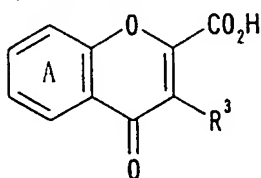
- N-[4-[(4-モルホリニル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

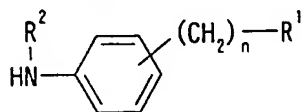
N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-5-ヒド

- ロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
 5, 7-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
 5-ヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
 5 N-[4-[(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
 N-[4-[(2, 6-ジオキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
 10 N-[4-[(2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
 5-ヒドロキシ-N-メチル-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、もしくは
 4-オキソ-N-[4-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドまたはその塩、
 15

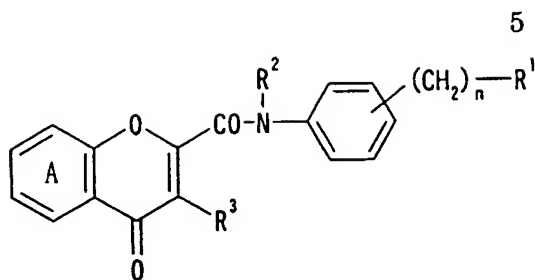
(12) 式



- [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^3 は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを示す。]で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式
 20



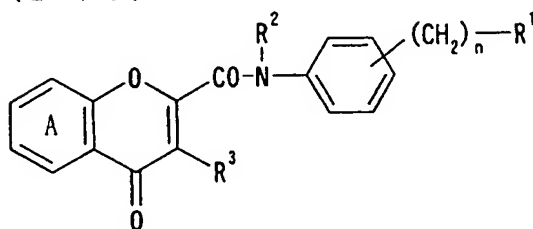
- [式中、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または炭化水素基を、 n は0~3の整数を、それぞれ示す]で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式
 25



〔式中の各記号は前記と同意義を有する〕で表わされるクロモン誘導体またはその塩の製造法、

- (13) 5, 6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5, 6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸もしくは5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩、

(14) 式



- 10 〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または炭化水素基を、R³は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表されるクロモン誘導体またはその塩を含有してなる医薬組成物、

- (15) 骨形成促進剤である上記(14)記載の医薬組成物、
- 15 (16) 骨疾患の予防・治療剤である上記(14)記載の医薬組成物、
- (17) 骨折の予防・治療剤である上記(14)記載の医薬組成物、
- (18) 軟骨疾患の予防・治療剤である上記(14)記載の医薬組成物、
- (19) 上記(10)記載のプロドラッグを含有する医薬組成物、
- (20) 上記(1)記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする骨形成促進方法、および
- 20 (21) 骨形成促進剤の製造のための上記(1)記載の化合物またはその塩の使用である。

発明を実施するための最良の形態

- 前記式において、環Aで示される置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノ-またはジ-アルコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラールキル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用いられ、これらの置換基は同一または異なって1ないし4個、好ましくは1ないし3個、ベンゼン環上に置換していてもよい。

該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。

- 該「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）及び炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、これらは、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等）、モノ-またはジ-（炭素数1～6のアルコキシ）ホスホリル基（例えば、メトキシホスホリル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなど）、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。

- 置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチル、2-ジエトキシホスホリルエチル、ホスホノメチル等が挙げられる。

該「置換されていてもよい水酸基」における置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラールキルオキシ基、アシルオキシ基、

アリールオキシ基等が用いられる。該「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはノニルオキシ等）及び炭素数4～6のシクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキシルオキシ等）が用いられる。該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシまたは2-シクロヘキセニルメトキシ等が用いられる。該「アラルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキルオキシ基、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール-炭素数1～4のアルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、例えば、アルカノイルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基（好ましくは、 C_{1-10} アルコキシカルボニルオキシ）等が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイルオキシ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、i-ブチリルオキシ、ヘキサノイルオキシ等）が用いられる。前記カルバモイルオキシ基としては、カルバモイルオキシ基のみならず、置換されたカルバモイルオキシ基、例えば1～2個のアルキル基で置換されたカルバモイルオキシ基等も含まれる。1～2個のアルキル基で置換されたカルバモイルオキシ基におけるアルキル基としては、炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）または炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、好ましくは炭素数1～6のアルキル基が用いられる。前記カルバモイルオキシ基としては、好ましくは、カルバモイルオキシ、メチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等が挙げられる。該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェノキシ

、ビフェニルオキシ等) が用いられる。これらの基はさらに、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、モノ-またはジ-(炭素数 1～6 のアルコキシ)ホスホリル基、ホスホノ基等で 1～3 個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ、メトキシ、メチレンジオキシ、アセチルオキシ、*n*-ブチリルオキシ、*i*-ブチリルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等が挙げられる。

該「置換されていてもよいメルカプト基」における置換されたメルカプト基としては、前記した「置換されていてもよい水酸基」における置換基と同様な基で置換されたメルカプト基などが挙げられるが、例えばアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基等が好ましく用いられる。該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数 1～10 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等) 及び炭素数 4～6 のシクロアルキルチオ基 (例、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等) が用いられる。該「アラルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数 7～19 のアラルキルチオ基、さらに好ましくは炭素数 6～14 のアリール-炭素数 1～4 のアルキルチオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が用いられる。該「アシルチオ基」としては、好ましくはアルカノイルチオ基、例えば炭素数 2～10 のアルカノイルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、*n*-ブチリルチオ、ヘキサノイルチオ等) が用いられる。これらの基はさらに例えば、前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、モノ-またはジ-(炭素数 1～6 のアルコキシ)ホスホリル基、ホスホノ基等で 1～3 個置換されていてもよい。置換されたチオール基の具体例としては、例えばトリフルオロメチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4-クロロベンジルチオ、3, 4-ジクロロベンジルチオ、4-フルオロベンジルチオ、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基と

- しては、前記した炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基（例、アリル、ビニル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等）、炭素数 6～14 のアリール基または炭素数 7～19 のアラルキル基が 1 または 2 個同一または異なって用いられ、これらの置換基は前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、モノ-またはジ-(炭素数 1～6 のアルコキシ)ホスホリル基、ホスホノ基等で置換されていてもよい。置換されたアミノ基の具体例としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノまたは N-メチル-N-フェニルアミノ、N-メチル-N-(4-クロロベンジル)アミノ、N, N-ジ-(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。

- 該「アシル基」としては、有機カルボン酸アシル基または炭素数 1～6 の炭化水素基（例、メチル、エチル、n-プロピル、ヘキシル、フェニル等）を有するスルホン酸アシル基、カルバモイル基等が用いられる。該「有機カルボン酸アシル基」としては、例えばホルミル、炭素数 1～10 のアルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等）、炭素数 2～10 のアルケニル-カルボニル基（例、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル等）、炭素数 6～14 のアリール-カルボニル基（例、ベンゾイル等）、炭素数 7～19 のアラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル等）、5 または 6 員芳香族複素環カルボニル基（例、ニコチノイル、4-チアゾリルカルボニル等）、5 または 6 員芳香族複素環アセチル基（例、3-ピリジルアセチル、4-チアゾリルアセチル等）が用いられる。該「炭素数 1～6 の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」としては、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等の C_{1-6} アルカンスルホニルなどが用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、アミノ基等で 1～3 個置換されていてもよい。アシル基の具体例としては、例えばトリフルオロアセチル、トリクロ

ロアセチル、4-メトキシブチル、3-シクロヘキシルオキシプロピオニル、4-クロロベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。該「カルバモイル基」としては、カルバモイル基のみならず、置換されたカルバモイル基、例えば1~2個のアルキル基で置換されたカルバモイル基等も含まれる。1~2個
5 のアルキル基で置換されたカルバモイル基におけるアルキル基としては、炭素数1~10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）または炭素数3
10 のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、好ましくは炭素数1~6のアルキル基が用いられる。前記カルバモイル基としては、好ましくは、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

該「モノ-またはジ-アルコキシホスホリル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシホスホリル、プロポキシホスホリル、イソプロポキシホスホリル、ブトキシホスホリル、ペンチルオキシホスホリル、ヘキシルオキシホスホリル等のモノ-C₁₋₆アルコキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジペンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等のジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル基等が用いられる。好ましくはジ-C₁₋₆
20 アルコキシ基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル、ジブトキシホスホリル等が用いられる。

該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、好ましくは炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が
25 用いられ、これらは前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル等

が挙げられる。

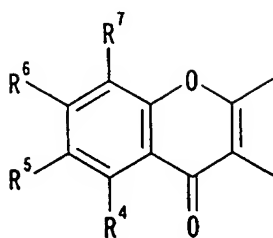
- 該「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数 7～19 のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチル、トリチル等が用いられ、芳香環上に前記した炭素数 1～10 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ等で 1～3 個置換されていてもよい。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば 4-クロロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、4-シクロヘキシルベンジル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルエチル等が挙げられる。

- 該「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、好ましくは窒素原子、酸素原子または／及び硫黄原子を 1～4 個有する 5～6 員芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基は前記した炭素数 1～10 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ等で 1～3 個置換されていてもよい。

- 2 個のアルキル基がベンゼン環 A 上で互いに隣接して置換されている場合、互いに連結して式： $-(CH_2)_L-$ 〔式中、L は 3～5 の整数を示す〕で表わされるアルキレン基（例、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）を形成してもよく、2 個のアルコキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ 〔式中、m は 1～4 の整数を示す〕で表されるアルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等）を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭素原子とともに 5～8 員環が形成される。

- 環 A の置換基の好ましいものとしては、例えば、水酸基、 C_{2-10} アルカノイルオキシ基、1～2 個の C_{1-10} アルキル基で置換されたカルバモイルオキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-10} アルキルチオ基、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ （式中、m は 1～4 の整数を示す）で表わされるアルキレンジオキシ基等が挙げられ、置換基の数は 1～3 個が好ましい。

環 A としては、式



[式中、 R^4 は水素原子または水酸基を、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基または C_{1-10} アルコキシ基を示し、それぞれは同一または異なっているいてもよい]で表される基が好ましい。

- 5 上記 R^4 としては、水素原子または水酸基が好ましく、特に、水酸基が好ましい。

- 上記式中、 R^1 で示される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む3～8員（好ましくは5～7員）非芳香族複素環が
- 10 挙げられる。好ましくはヘテロ原子が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる非芳香族複素環が、さらに好ましくはヘテロ原子が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる3～8員非芳香族複素環挙げられる。その例としては、例えば、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、
- 15 テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペリジン、ピロリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イソチアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、オキサチアゾリジン、ジチアゾリジン、チアジアゾリジン等が挙げられる。なかでも、少なくとも1個
- 20 の窒素原子を含む5～7員非芳香族複素環が好ましく、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリン、モルホリンが特に好ましい。

- 上記式中、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(ii)ヒドロキシもしくはオキソ、(iii) C_{1-10} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、
- 25 イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソ

- ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等)、(iv) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(v) C_{1-6} アシル (例、アセチル、プロピオニル等)、(vi) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ (アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、(vii) C_{1-6} アルキルスルホニル、(viii) カルボキシ、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、(x) ホスホノ等が挙げられる。置換基の数としては、1~4個が挙げられる。
- 10 該置換基を有していてもよい非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジル、4-オキソピペリジル、ピロリニル、イミダゾリジニル、4-ホルミルピペラジニル、4-メタンスルホニル
- 15 ピペラジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソチアゾリジン-3-イル、ヒダントイン-3-イル、グルタルイミド-4-イル、1-メチルヒダントイン-3-イル、スクシンイミド、2-オキサゾリドン-3-イル、2、4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、1、1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イル、3、5-ジオキソ-1，2，4-オキサジアゾリジン-2-イル等の非芳香族複素環基があげられる。これら非芳香族複素環基は、ベンゼン環、2個以下の窒素原子を含む6員環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該縮合非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、チオクロマニル、イソチオクロマニル等が挙げられる。
- 25 上記式における R^2 および R^3 で示される炭化水素基としては、それぞれ、前記したと同様のアルキル基 (好ましくは炭素数1~10のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、アルケニル基

- (好ましくは炭素数 2 ～ 10 のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等)、アルキニル基(好ましくは炭素数 2 ～ 10 のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等)、シクロアルキル基(好ましくは炭素数 3 ～ 9 のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等)、シクロアルケニル基(好ましくは炭素数 3 ～ 6 のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等)、アリール基(好ましくは炭素数 6 ～ 14 のアリール基、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等)、アラルキル基(好ましくは炭素数 7 ～ 19 のアラルキル基、例えばベンジル、フェネチル等)等が用いられる。

上記炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状の C_{1-6} アルキル基等が好ましい。なかでも、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。

- 25 上記 R^2 としては、水素原子または C_{1-6} アルキル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

上記 R^3 におけるハロゲンとしては、前記したハロゲン原子と同様のものが挙げられる。

上記 R^3 としては、水素原子が特に好ましい。

上記式中、nは0～3の整数を示すが、なかでも1または2が好ましい。

本化合物の特に好ましい例としては、次のものが挙げられる。

- N- [4- [(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 5 N- [4- [(2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- N- [4- [(4-モルホリニル) メチル] フェニル] -4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 5, 7-ジヒドロキシ-N- [4- [(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 10 N- [4- [(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 5, 7-ジヒドロキシ-N- [4- [(4-モルホリニル) メチル] フェニル] -4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 15 5-ヒドロキシ-N- [4- [(4-モルホリニル) メチル] フェニル] -4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- N- [4- [(2-オキサゾリドン-3-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- N- [4- [(2, 6-ジオキソ-1-ピペリジニル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 20 5-ヒドロキシ-N- [4- [(2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル) メチル] フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
- 5-ヒドロキシ-N-メチル-N- [4- [(4-モルホリニル) メチル] フェニル] -4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、もしくは
- 25 4-オキソ-N- [4- [(4-オキソ-1-ピペリジニル) メチル] フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドまたはその塩。

本化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリ

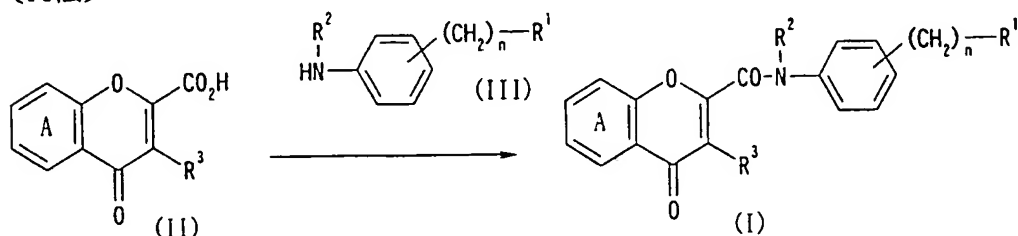
- ウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン
- 5 などの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼン
- 10 スルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明は、さらに式（I）で表される化合物またはその塩の製造法を提供する

15 。

式（I）で表される化合物またはその塩〔化合物（I）と称することがある。〕は、例えば下記〔A法〕の方法にしたがって製造される。下記において、式（II）および（III）で表される化合物の塩は、式（I）で表される化合物における塩と同様のものが挙げられる。

20 [A法]



[式中の各記号は、前記と同意義を有する]

- 本法では化合物（II）〔式（II）で表される化合物またはその塩と同意義〕と化合物（III）〔式（III）で表される化合物またはその塩と同意義〕とを反応させることにより、化合物（I）を製造する。
- 25

化合物（II）と化合物（III）との縮合反応は、通常のペプチド合成手段により

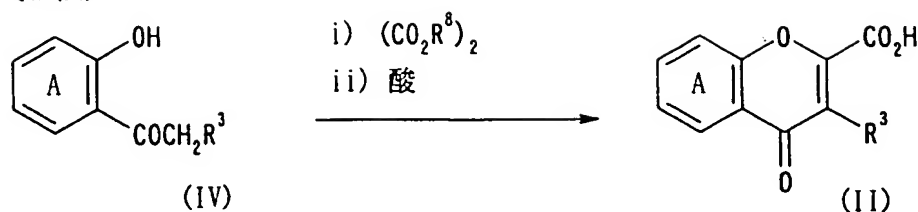
行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著 ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック・プレス・インク、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善株式会社、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、ジエチルシアノリン酸 (DEPC) を用いる方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。反応温度は、通常約 -20℃～約50℃、好ましくは -10℃～30℃である。反応時間は約1～100時間、好ましくは約2～40時間である。

このようにして得られる化合物 (I) から、さらに自体公知の方法 (例えば、酸化反応、還元反応、アシル化反応、エステル化反応、アミド化反応等) により、異なる化合物 (I) を製造することができる。

このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記原料化合物 (II) は、自体公知の方法、例えば、プログレス イン メディシナル ケミストリー (Progress in Medicinal Chemistry)、第9巻、65頁 (1973年) の総説に記載されている方法、リービヒス アナレン デル ケミー (Liebigs Annalen der Chemie)、1552頁 (1973年)、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー パーキン トランサクションズ1 (Journal of Chemical Society Parkin Transactions 1)、2597頁 (1987年) 記載の方法等に従って製造できる。具体的には、例えば次の〔B法〕、または〔C法〕により製造することができる。

〔B法〕



〔式中、 R^8 は C_{1-10} アルキル基を表し、他の記号は前記と同意義を有する〕

R^8 で表される C_{1-10} アルキル基としては、上記 $R^1 \sim R^3$ で例示したものと同様のものが挙げられる。

なお、式 (II) で示される化合物またはその塩として、例えば、5, 6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5, 6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸および5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩等が挙げられる。5, 6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5, 6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸および5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩は新規化合物である。

B法では、まず式 (IV) で表される化合物またはその塩〔化合物 (IV) と称することがある。〕をシュウ酸エステルと反応させ（第1段階の反応）、ついで酸で処理する（第2段階の反応）ことにより化合物 (II) を製造する。

第1段階の反応は、溶媒中塩基の存在下に行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のカリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。シュウ酸エステルの使用量は

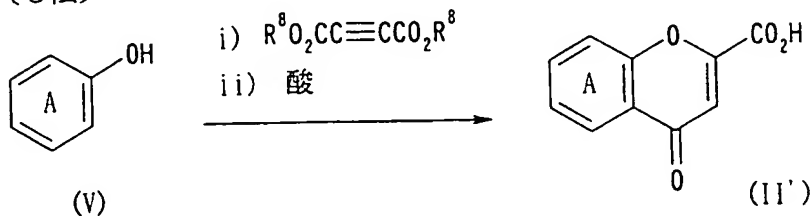
、化合物(IV)に対して約1～3モル等量、塩基の使用量は、化合物(IV)に対して約1～10モル等量、好ましくは約2～5モル等量である。本反応は、約20℃～150℃、好ましくは約0℃～120℃で約0.5～10時間で行われる。

- 5 第1段階の反応で得られた化合物は、ついで第2段階の反応に付すことにより化合物(II)を製造する。第2段階の反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2-ブタノン、水あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの無機酸と加熱することにより行われる。無機酸の使用量は、通常大過剰量であり、約20℃～180℃で約0.5～30時間で行われる。
- 10

このようにして得られるベンゾピラン誘導体(II)またはその塩は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマト

- 15 グラフィーなどにより、単離精製することができる。

〔C法〕



〔式中、 R^8 は前記と同意義を有する。〕

- C法では、まず式(V)で表される化合物またはその塩〔化合物(V)と称することがある。〕をアセチレンジカルボン酸エステルと反応させ(第1段階の反応)、ついで酸で処理する(第2段階の反応)ことにより化合物(II')〔式(II')で表される化合物またはその塩と同意義〕を製造する。
- 20

- 第1段階の反応は、溶媒中塩基の存在下に行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、
- 25

メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) 等の相関移動触媒、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のカリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。アセチレンジカルボン酸エステルの使用量は、化合物 (V) に対して約1~3モル等量、塩基の使用量は、化合物 (V) に対して約0.1~10モル等量、好ましくは約0.4~5モル等量である。本反応は、約-20℃~150℃、好ましくは約0℃~120℃で約0.5~10時間で行われる。

第1段階の反応で得られた化合物は、ついで第2段階の反応に付すことにより化合物 (II') を製造する。第2段階の反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキササン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2-ブタノン、水あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの無機酸と加熱することにより行われる。無機酸の使用量は、通常大過剰量であり、約20℃~120℃で約0.5~30時間で行われる。

このようにして得られるベンゾピラン誘導体 (II') またはその塩は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

本発明化合物 (I) のプロドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物が挙げられる。

化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1

、3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、
ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物な
ど)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化され
た化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノ
5 イル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミ
ノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシル基がエ
ステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチル
エステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミ
ノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニル
10 オキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,
3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニル
エチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)などが挙げられる。これ
らの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発
15 」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で
化合物(I)に変化するものであってもよい。

さらに、化合物(I)は、その水和物であってもよい。

本発明の化合物(I)は優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性を示
すことから、強力な骨形成促進作用、骨芽細胞分化誘導促進作用、軟骨形
20 成促進作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性(特
に、経口吸収性)、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れている。し
かも、毒性は低い。そのため、本発明の化合物(I)は、哺乳動物(例、
ヒト、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ等)に安
全に投与することができる。

25 このような作用を有する本発明の化合物(I)を含有する骨形成促進剤
、骨疾患予防治療剤、骨折予防治療剤および軟骨疾患予防治療剤は、整形
外科領域における骨折、再骨折、骨欠損、骨軟化症、骨ペーチェット病、
硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性関節炎(例えば、変形性膝関節
炎)、軟骨が関与する変形性関節症などの骨疾患や軟骨疾患の予防治療薬

として、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤として、用いることができる。さらに、歯科領域においては、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などにも応用が期待できる。

- 5 本発明の化合物（I）を、たとえば骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症等の予防および治療剤として使用する場合、その1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法等により異なるが、経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔本発明の化合物（I）〕として、約1から500mg、好ましくは約10から100mgであり、1から3回に分けて投与する。

10 非経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔本発明の化合物（I）〕として、約1から300mg、好ましくは約10から100mgであり、1から3回に分けて投与する。

- 15 本発明の化合物（I）は、他の骨吸収抑制剤または骨形成促進剤と併用することができる。該併用剤としては、たとえば、ビタミンD₃類（例、1 α -ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、フロカルシトリオール、セカルシフェロール等）、カルシトニン類（例、ウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、アビカトニン等）、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、シマドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、リセドロネート、クロドロネート等）、性ホルモン関連化合物（例、チボロン、エストラジオール、オサテロン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、オルメロキシフェン、タモキシフェン、ミフェプリストン等）、イプリフラボン、ビタミンK₂（例、メナテトレノン）、フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン（PTH）類（例、PTH（1-34）、PTH（1-84）、PTH（1-36）等）が挙げられる。

25 本発明の化合物（I）は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。また、パ

ッチ剤、パップ剤、軟膏剤（クリーム剤も含む）、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

5 賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、 α 化でんぷん、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

10 崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが

15 挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセル

25

ロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子物質などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

また、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため、自体公知の方法でコーティングすることにより、経口投与製剤とすることもできる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）などが用いられる。

本発明の化合物（I）は、上述のような通常の製剤化技術による製剤としてばかりではなく、徐放化の技術によって徐放性製剤として用いることもできる。徐放性製剤の製造法としては、例えば特開平9-263545号公報に記載されるように、乳酸-グリコール酸共重合体等の脂肪族ポリエステルに水中乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法等の方法により分散させる方法が挙げられる。これらの方法によって得られる徐放性製剤は、例えばマイクロカプセル、またはマイクロスフェアの懸濁液として、局所的に投与することができる。

また、本発明の化合物（I）は、特開平10-338646号公報に記載されるように、ポリエチレングリコールと共に医薬組成物へ配合されることも好ましい。

- さらに、関節腔内へ局所投与剤として直接投与するような場合には、注射用ヒアルロン酸製剤（例えば、科研製薬製：アルツ注）を分散媒として、化合物（I）を分散することにより調製することができる。分散媒中に用いられるヒアルロン酸は、その非毒性塩を用いてもよく、その例としてはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩があげられ、とりわけナトリウム塩が好ましく用いられる。ヒアルロン酸およびその非毒性塩としては分子量約20万～500万（粘度法）、好ましくは約50万～300万、さらに好ましくは約70万～250万のものが用いられる。
- 5 本分散剤におけるヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウムの最終濃度は1%（w/v）未満が粘度として適当であり各種操作、投与の容易さなどの点で好ましく、とりわけ約0.02～1%未満が好ましく、さらに好ましくは約0.1～1%（w/v）である。

- 上記分散媒には、自体公知の方法により、pH調節剤、局所麻酔剤、抗生物質、溶解補助剤、等張化剤、吸着防止剤、グリコサミノグリカン、多糖類などを含有させてもよい。その好ましい例としては、マンニトール、ソルビトール、食塩、グリシン、酢酸アンモニウム、あるいは実質的に薬理活性を示さずに体液内に注入しうる水溶性蛋白などが挙げられる。該グリコサミノグリカンとしては、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸C、デルマタン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸などが挙げられる。該多糖類としては、アルギニン酸のような酸性多糖類が挙げられる。
- 15 上記水溶性蛋白としては、水、生理食塩水または緩衝液に溶解するものであればよく、例えばヒト血清アルブミン、ヒト血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチンなどが挙げられる。分散媒中に水溶性蛋白を含有する場合の該水溶性蛋白の含有量としては、一回投与の製剤あたり、好ましくは0.05～50mg、さらに0.5～20mgが好ましく、より好ましくは0.75～10mgである。
- 20 上記pH調節剤としては、たとえばグリシン、酢酸アンモニウム、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。上記局所麻酔剤としては、例えばクロロブタノール、塩酸キシロカインなどが挙げられる。上記抗生物質として

は、たとえばゲンタマイシンなどが挙げられる。上記溶解補助剤としては、前述したものの他、例えばグリセリン、ポリエチレングリコール400などが挙げられる。上記等張化剤としては、前述したものの他、例えばソルビトールなどが挙げられる。上記吸着防止剤としては、たとえばポリオキシエチレンソル

5 ビタンモノオレエートなどが挙げられる。

また、該製剤は、リン酸またはその塩（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等）を含有していてもよい。注射剤にリン酸またはその塩が含まれる場合、その注射剤中のリン酸ナトリウムあるいはリン酸カリウムの濃度は約0.1 mMないし500 mMであり、約1 mMないし100 mMのときが好ましい。

10

実施例

以下に参考例、実施例および実験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

15 参考例

N-メトキシ-N-メチル-2-メトキシメトキシ-5,6-メチレンジオキシベンズアミドの製造：

2-メトキシメトキシ-5,6-メチレンジオキシ安息香酸 (9.05 g)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.13 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (8.53 g)、トリエチルアミン (7.5 ml) および

20 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT) (5.95 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (100 ml) の混合溶液を室温で12時間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) の混合液に希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1 N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した

25 。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し無色油状物の標記化合物 (4.95 g、46%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.39 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.58 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz).

2'-メトキシメトキシ-5',6'-メチレンジオキシアセトフェノンの製造：

N-メトキシ-N-メチル-2-メトキシメトキシ-5,6-メチレンジオキシベンズアミド (4.95 g) のエーテル溶液 (100ml) を -30°C に冷却しメチルマグネシウムブロミド (3.0Mエーテル溶液、6.25ml) を加え1時間攪拌した。再びメチルマグネシウムブロミド (3.0Mエーテル溶液、3ml) を加え、さらに1時間攪拌した後
 5 シュウ酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後乾燥 (MgSO_4)、溶媒を留去し、残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し無色油状物の標記化合物 (2.1 g、51%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39(3H, s), 3.47(3H, s), 3.58(3H, s), 5.11(2H, s), 5.98(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.74(1H, d, $J=8.6$ Hz).

10

5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

ナトリウム (0.65 g) をエタノール (30ml) に溶かした溶液に2'-メトキシメトキシ-5',6'-メチレンジオキシアセトフェノン (1.4 g)、シュウ酸ジエチル (1.64 g) を加え2時間加熱還流した。反応液を冷却した後析出した塩を濾取し、これを2N塩酸に溶かし酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥 (MgSO_4)、溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸 (6ml) と塩酸 (6ml) に溶かし2時間加熱還流し、冷却後に析出した結晶を濾取し標記化合物 (1.36 g、72%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.26(2H, s), 6.73(1H, s), 7.16(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41(1H, d, $J=8.8$ Hz).

20

5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.475 g) のジクロロエタン溶液 (20ml) の混合液に塩化アルミニウム (0.48 g) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を2N塩酸に注ぎクロロホルムで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥 (MgSO_4)、溶媒を留去し標記化合物 (0.169 g、38%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.85 (1H, s), 7.06(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.33(1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.58(1H, s), 12.09(1H, s).

25

5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸
の製造:

- ナトリウム (0.41 g) をエタノール (30ml) に溶かした溶液に 2'-ヒドロキシ-
5 6'-メトキシ-4'-メチルアセトフェノン (1.08 g)、シュウ酸ジエチル (0.96 g)
) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を冷却した後析出した塩を濾取し、これを
2 N 塩酸に溶かし酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥
(MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸 (3ml) と塩酸 (3ml) に溶かし
2 時間加熱還流し、冷却後に析出した結晶を濾取し標記化合物 (0.78 g、55%)
10 を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.69 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.72 (1H, s),
6.86 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.2 Hz).

5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン
酸の製造:

- 15 5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (
0.555 g) のジクロロエタン溶液 (20ml) の混合液に塩化アルミニウム (0.63 g)
を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を 2 N 塩酸に注ぎクロロホルムで抽出した
。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去し標記化合物 (0.405
g、78%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.66 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.69 (1H,
20 d, J=2.2 Hz), 6.738 (1H, d, J=2.2 Hz).

5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

- a) 5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエ
25 ステル:

5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル
(1.00g) と 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (0.042g) のピリジン溶液 (10ml) にブ
チリルクロリド (1.1ml) を室温で加え、14 時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸
エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウ

ム水溶液の順で洗浄し乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル - n-ヘキサン(1:4)で得られる画分より標記化合物を無色結晶として1.10g(89%)得た。mp 103-105℃

5 b) 5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸:

5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.00g)とパラジウム炭素(5%, 0.20g)の酢酸エチル溶液(100ml)を水素雰囲気下30分間攪拌した。不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮し標記化合物を無色結晶として0.72g(95%)得た。mp 218-220℃

10

5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

a) 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル:

15 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.00g)と4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.042g)のピリジン溶液(10ml)にイソブチリルクロリド(1.1ml)を室温に加え、14時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液の順で洗浄し乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル - n-ヘキサン(1:4)で得られる画分より標記化合物を無色結晶として1.20g(97%)得た。mp 90-92℃

20

b) 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸:

25 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.00g)とパラジウム炭素(5%, 0.20g)の酢酸エチル溶液(100ml)を水素雰囲気下30分間攪拌した。不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮し標記化合物を無色結晶として0.64g(85%)得た。mp 206-208℃

5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製

造：

- a) 5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸
ベンジルエステル：
- 5 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル
(1.00g)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.082g)およびトリエチルアミン
(0.94ml)のTHF溶液(30ml)にジエチルカルバモイルクロリド(0.86ml)を氷冷下加
え、45℃で24時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を
希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液の順で洗浄し乾燥
10 (MgSO₄)、溶媒を減圧下で留去し標記化合物を無色結晶として1.25g(94%)得た。
mp 104-106℃
- b) 5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸：
5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸
15 ベンジルエステル(1.13g)とパラジウム炭素(5%, 0.20g)の酢酸エチル溶液
(100ml)を水素雰囲気下30分間攪拌した。不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮し標記化
合物を無色結晶として0.82g(94%)得た。mp 189-191℃

実施例 1

- 20 N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-
4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：
- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.191g)、5-(4-アミノベン
ジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(0.223g)、1-エチル-3-(3-ジメチル
アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.288g)のDMF(10ml)溶液に1
25 -ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.162g)を加え室温で14時間
攪拌し、反応液を水に注ぎクロロホルムで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウ
ム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を
留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶
を酢酸エチルで洗浄、標記化合物を0.117g(30%)得た。mp 284-287℃

実施例 2

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 5 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.270 g), 5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソオキサゾリジン (0.295 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.550 g) のDMF (20ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.290 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を酢酸エチル-水の混合液に注いだ。酢酸エチル層は希塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を 0.372 g (70%) 得た。mp265-267°C
- 10

実施例 3

- 15 4-オキソ-N-[4-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.371 g), 3-(4-アミノベンジル)-2-オキサゾリドン (0.375 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.411 g) のDMF (6ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.288 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶を THF-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物を 0.591 g (83%) 得た。mp237-238°C
- 20

25

実施例 4

N-[4-[(2, 6-ジオキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.23 g), 1-(4-アミノベン

- ジル) グルタルイミド塩酸塩 (0.300 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.464 g) のDMF (20ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.245 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し標記化合物を0.4 g (87%) 得た。
mp190-192°C

実施例 5

- 10 N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:
4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.4 g)、4-(4-アミノベンジル) モルホリン (0.385 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.426 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し標記化合物を0.65 g (89%) 得た。mp201-203°C

20

実施例 6

- 4-オキソ-N-[4-[(4-チオモルホリニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:
4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.296 g)、1-(4-アミノベンジル) チオモルホリン (0.361 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.366 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.262 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄) し溶媒を

留去した。得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し標記化合物を0.447 g (76%) 得た。
mp212-213℃

実施例 7

- 5 4-オキソ-N-[4-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.298 g)、1-(4-アミノベンジル)-4-オキソピペリジン (0.348 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.372 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.262 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.113 g (19%) 得た。mp183-185℃

15

実施例 8

4-オキソ-N-[4-[(1,3-チアゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)-1,3-チアゾリジン (0.25 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.293 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.2 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.347 g (64%) 得た。mp203-204℃

実施例 9

N-[4-[(1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-

カルボキサミドの製造：

- 4-[4-[(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル) アミノ]ベンジル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.2 g) にジクロロメタン溶液に 4 N 塩酸酢酸エチル溶液 (3ml) を滴下し室温で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮した後残渣を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチル-THF の混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した。析出した結晶を濾取、イソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を 0.09 g (59%) 得た。mp138-140℃

10 実施例 10

4-[4-[(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル) アミノ]ベンジル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造：

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.46 g) と DMF 3 滴の THF 溶液 (30ml) に氷冷下オギザリルクロリド (0.32ml) を加え 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を THF (20ml) に溶解し、4-(4-アミノベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.7 g)、トリエチルアミン (0.84ml) を順次加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させ標記化合物を 0.64 g (58%) 得た。mp197-199℃

実施例 11

N-[4-[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) メチル] フェニル] -4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.4 g)、4-(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) メチルアニリン (0.561 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g) の DMF (15ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.426 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ結晶を濾取した。得られた結晶を D

MF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を0.530 g (67%) 得た。mp258-261℃

実施例 1 2

- 5 N-[4-[(3-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.28 g)、3-(4-アミノベンジル)-1-メチルヒダントイン (0.323 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.294 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.2 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.369 g (64%) 得た。
mp195-196℃

15

実施例 1 3

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソオキサゾリジン (0.304 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.293 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.202 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.451 g (64%) 得た。mp261-262℃

25

実施例 1 4

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-

4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.4 g)、3-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.47 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g) のDMF (20ml) 溶液に1
5 -ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.426 g) を加え室温で14時間
攪拌し、反応液を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液
は1N塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)
し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し標
記化合物を0.725 g (88%) 得た。mp 206-208℃

10

実施例 15

N-[4-[(3-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-
4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：

- N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ
15 -4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (0.394 g) のTHF (30ml) 懸濁液に別途
調製したジアゾメタン-エーテル溶液を0℃で過剰量加えた後室温で3時間攪拌
した。反応液を濃縮し、THF-酢酸エチル混合液で希釈した後、塩化アンモニ
ウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を留去し標題化合物を0.36
g (88%) 得た。mp 214-216℃

20

実施例 16

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキ
シ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：

- 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.23 g)、5-
25 (4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.647 g)、1-エ
チル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.932 g) のD
MF (20ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.492 g)
を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で
抽出した。抽出液は希塩酸、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した

。得られた結晶をTHF-アセトンから再結晶し、標記化合物を0.636 g (64%)
得た。mp284-286℃

実施例 17

- 5 5,6-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェ
ニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：
5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.325 g)
、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.321 g)、
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.311 g)
10 のDMF (8ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.22 g)
)を加え室温で16時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で
抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和
食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより
再結晶を行い標記化合物を0.178 g (29%) 得た。mp280℃ (分解)

15

実施例 18

- 5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェ
ニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：
5,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.069 g)
20 、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.069 g)、
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.066 g)
のDMF (8ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.053
g)を加え室温で15時間攪拌し、反応液を水に注ぎ析出した結晶を濾取した。
得られた結晶をTHF-メタノールから再結晶し標記化合物を0.11 g (83%) 得
25 た。mp>300℃

実施例 19

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキ
シ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：

5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.15 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.141 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.134 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.107 g) を加え室温で15時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-酢酸エチルから再結晶し標記化合物を0.22 g (79%) 得た。mp255-256℃

10 実施例 20

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.204 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.206 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.198 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.139 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHFより再結晶を行い標記化合物を0.269 g (68%) 得た。mp290℃ (分解)

実施例 21

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.205 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.195 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.186 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.13 g) を加え室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合

液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHFより再結晶を行い標記化合物を0.269 g (70%) 得た。mp267-269℃

5 実施例 2 2

6, 7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 6, 7-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.15 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.15 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.145 g) の DMF (15ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.115 g) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと THF の混合液で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い標記化合物を 0.097 g (34%) 得た。mp>300℃

実施例 2 3

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.099 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.088 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.084 g) の DMF (10ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.067 g) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと THF の混合液で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を DMF-水より再結晶を行い標記化合物を 0.129 g (72%) 得た。mp>300℃

実施例 2 4

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.101 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.11 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.097 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.078 g) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.108 g (56%) 得た。mp293-294℃

実施例 25

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-10-プロピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ナフト [2, 3-b] ピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-ヒドロキシ-4-オキソ-10-プロピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ナフト [2, 3-b] ピラン-2-カルボン酸 (0.2 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.154 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.14 g) のDMF (12ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.112 g) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルとTHFの混合液で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い標記化合物を0.281 g (84%) 得た。mp224-225℃

25 実施例 26

6, 8-ジブromo-N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

6, 8-ジブromo-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.364 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.23

- g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.383 g)のDMF(15ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.203 g)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗
5 浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を0.07 g(11%)得た。mp283-285℃

実施例27

- N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:
10 5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.33 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン(0.306 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.31 g)のDMF(10ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.19
15 g)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHFより再結晶を行い標記化合物を0.309 g(50%)得た。mp>300℃

20 実施例28

- N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-6-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:
6-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.205 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン(0.23 g)、1-エチル-
25 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.383 g)のDMF(10ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.203 g)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-エタノールより再結晶を行い

標記化合物を0.28 g (69%) 得た。mp260℃ (分解)

実施例 2 9

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-8-メチル-4-

5 オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 8-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.207 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.222 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え
- 10 室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し標記化合物を0.193 g (47%) 得た。mp305-307℃

実施例 3 0

- 15 6-ブロモ-N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 6-ブロモ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.269 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソチアゾリジン (0.23 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で
- 20 14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を0.266 g (56%) 得た。mp281-283℃

25

実施例 3 1

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-6-フルオロ

-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

6-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.214 g)、5-(

- 4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.226 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.224 g) のDMF (4ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.154 g) を加え室温で60時間攪拌した。反応液を水に注ぎ析出した結晶を水、エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄し標記化合物を0.39 g (93%) 得た。mp285-287℃
- 5

実施例 3 2

8-ブロモ-N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 10 8-ブロモ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.269 g) とDMF (3 滴) のTHF 溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.14ml) を加え0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をTHF (10ml) に溶解し、これに5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.333 g)、トリエチルアミン (0.42ml) を順次加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、
- 15 酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去し、標記化合物を0.216 g (46%) 得た。mp293-295℃

実施例 3 3

- 20 N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-7-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 7-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.207 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.321 g) のDMF (5ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.149 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.369 g (90%) 得た。mp247-249℃
- 25

実施例 3 4

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 5 5-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.213 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.228 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.218 g) の DMF (5ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.155 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。得られた結晶をエタノール-イソプロピルエーテルの混合溶媒で洗浄し標記化合物を 0.418 g (99%) 得た。mp282-283℃
- 10

実施例 3 5

- 15 5, 7-ジフルオロ-N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:
- 5, 7-ジフルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.246 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.244 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.2313 g) の DMF (5ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.161 g) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。得られた結晶を THF より再結晶を行い標記化合物を 0.44 g (89%) 得た。mp280-282℃
- 20

25

実施例 3 6

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-8-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

8-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.27 g)、5-(4

- アミノベンジル) -2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.23 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.38 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.2 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去し、標記化合物をアモルファス粉末として0.28 g (60%) 得た。

実施例 37

- 10 N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル) メチル] フェニル] -7-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 7-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.268 g)、5-(4-アミノベンジル) -2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.218 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.149 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を0.39 g (82%) 得た。mp235-237℃

20

実施例 38

- N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル) メチル] フェニル] -5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.206 g) 5-(4-アミノベンジル) 2, 4-ジオキソ-1, 3-オキサゾリジン (0.21 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶

媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物を0.216 g (55%) 得た。mp298–300℃

実施例 3 9

- 5 5-ヒドロキシ-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.3 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.308 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.56 g) のDMF (20ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.296 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去して得られた油状物をイソプロピルエーテルから結晶化させ、標記化合物を0.4 g (72%) 得た。mp200–202℃

15

実施例 4 0

5,6-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.169 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.146 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.16 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.12 g) を加え室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.05 g (16%) 得た。mp235–237℃

25

実施例 4 1

5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-

ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：

- 5, 7-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.225 g)、
4-(4-アミノベンジル) モルホリン (0.198 g)、1-エチル-3-(3-ジメチル
アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.227 g) のDMF (6ml) 溶液に1-
5 ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.154 g) を加え室温で14時間攪
拌した。反応液を水に注ぎ析出した結晶を濾取した後、エタノール、水で洗浄し
標記化合物を0.240 g (60%) 得た。mp207-209℃

実施例 4 2

- 10 N-メチル-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピ
ラン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造：

- 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.19 g) とDMF (3滴) のT
HF 溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.13ml) を加え0℃で1時間攪拌した。
反応液を減圧下濃縮し、残渣をTHF (10ml) に溶解し、これに4-(4-メチル
15 アミノベンジル) モルホリン (0.203 g)、トリエチルアミン (0.28ml) を順次加
え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THFの混合液で
抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥
(MgSO₄) し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し
た。得られた油状物 (0.4 g) を酢酸エチル (2ml) に溶かした溶液に4N塩酸酢
20 酸エチル溶液 (0.5ml) を滴下し析出した結晶を濾取、標記化合物を0.315 g (76
%) 得た。mp230℃ (分解)

実施例 4 3

- 5-ヒドロキシ-N-メチル-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-4-オキソ-4H-
25 1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造：

5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.206 g) とDM
F (3滴) のTHF 溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.22ml) を加え0℃で1
時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をTHF (10ml) に溶解し、これに
4-(4-メチルアミノベンジル) モルホリン (0.203 g)、トリエチルアミン (0.28ml

-)を順次加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物(0.15g)を酢酸エチル(2ml)に溶かした溶液に4N塩酸酢酸エチル溶液(0.5ml)を滴下し析出した結晶を濾取、標記化合物を0.154g(36%)得た。mp216℃(分解)

実施例44

- 5-ヒドロキシ-4-オキソ-N-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:
- 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.206g)1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(0.19g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.383g)のDMF(15ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.203g)を加え室温で14時間攪拌した。
- 反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を0.261g(69%)得た。mp175-176℃

20 実施例45

5-ヒドロキシ-4-オキソ-N-[4-[[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.206g)、4-[[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]メチル]アニリン(0.19g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.383g)のDMF(15ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.203g)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を0.261g

g (69%) 得た。mp175-176℃

実施例 4 6

N-[4- [[(4-ホルミル)-1-ピペラジニル]メチル] フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキ

5 ソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.113 g)、4-(4-アミノベンジル)-1-ピペラジニルカルバルデヒド (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.125 g) のDMF (5ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.112 g) を加え室温で2

- 10 日間攪拌した。反応液を水に注ぎTHF-酢酸エチルの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去し、標記化合物を0.053 g (23%) 得た。mp240℃ (分解)

15 実施例 4 7

N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) フェニル)-5-アセトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

- 20 N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) フェニル)-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (0.329g) と無水酢酸 (0.23ml) の酢酸エチル溶液 (30ml) にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) (0.43ml) を室温で加え14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去し標記化合物を0.35g (95%) を得た。mp257-260℃

25 実施例 4 8

N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) フェニル)-5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.28g) とDMF (3滴) のTHF溶液 (10ml) に氷冷下オギザリルクロリド (0.14ml) を加え1時間攪拌した

- 。反応液を一度濃縮乾固しTHF (10ml)を加えた溶液に、5 - (4 - アミノベンジル)-2, 4-ジオキソチアゾリジン (0. 24g)、トリエチルアミン (0. 42ml) のTHF溶液 (5ml) を室温で加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗
- 5 浄後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-イソプロピルエーテルより再結晶を行い標記化合物を0. 32g (67%)を得た。mp249-250℃

実施例 4 9

- N-(4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル)-5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造：
- 10

- 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0. 28g) とDMF (3滴) のTHF溶液 (10ml) に氷冷下オギザリルクロリド (0. 14ml) を加え1時間攪拌した。反応液を一度濃縮乾固しTHF (10ml)を加えた溶液に、5 - (4 - アミノベンジル)-2, 4-ジオキソチアゾリジン (0. 24g)、トリエチルアミン (0. 42ml) のTHF溶液 (5ml) を室温で加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-イソプロピルエー
- 15 テルより再結晶を行い標記化合物を0. 18g (38%)を得た。mp273-275℃

20 実施例 5 0

ジエチルカルバミン酸2 - [4 - (2, 4 - ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]カルバモイル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-5-イルエステルの製造：

- カルボン酸 (0. 15g)、5 - (4 - アミノベンジル)-2, 4-ジオキソチアゾリジン (0. 22g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0. 29g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0. 10g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去し標記化合物を0. 15g (57%)を得た。mp228-230℃
- 25

製剤例 1

実施例 1 で得られた化合物 10 mg、ラクトース 90 mg、微結晶セルロース 70 mg およびステアリン酸マグネシウム 5 mg を混和した後、顆粒化する。これに、ステアリン酸マグネシウム 5 mg を加えて混合し、全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例 2

実施例 16 で得られた化合物 10 mg、ラクトース 35 mg、コーンスターチ 150 mg、微結晶セルロース 20 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.5 mg を混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース 10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.5 mg をこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

製剤例 3

実施例 16 で得られた化合物 10 mg、イノシット 100 mg、ベンジルアルコール 20 mg を全量 2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに注入する。全工程は無菌状態で行なう。

15 製剤例 4

実施例 16 で得られた化合物 10 mg、ラクトース 35 mg、コーンスターチ 150 mg、微結晶セルロース 20 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.5 mg を混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース 10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.5 mg をこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

20

試験例 1

骨形成促進作用：

正常ラットの大腿骨骨髓より調製した間質細胞を用い、アルカリフォスファターゼ活性を骨形成の指標として測定した。すなわち、Maniatisopoulosらの方法 [セル ティシュ リサーチ (Cell Tissue Research)、254 巻、317 頁 (1988 年)] に従って、7 週齢雄性スプラーグ ドウリー (Sprague-Dawley) ラットの大腿骨骨髓より間質細胞を調製し、石灰化した骨様組織を形成させるためデキサメタゾン (10^{-7} M) および β -グリセロリン酸 (10^{-2} M) を含む α -MEM (minimum essential medium) 液中において培養した。1 週間後、confluent

に達した初代細胞を、0.25%トリプシン-0.2%EDTA液で処理、回収し、培養皿に 1.6×10^{-4} cells/cm²の細胞密度で継代した（培養0日目）。培養2日目から上述の培養液に試験化合物（ 10^{-5} M）を添加し、さらに5日間培養した。細胞をリン酸緩衝液で洗浄後、0.2%Nonidet P-40を加えホモゲナイズし、3000 rpmで10分間遠心後の上清を用い、Lowryらの方法〔ジャーナル オブ バイオロジカルケミストリー（Journal of Biological Chemistry）、207巻、19頁（1954年）〕に従い、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。測定値は、〔表1〕および〔表2〕に平均値±標準偏差（mean±S E）で表示した。統計処理は、Student's t-testにより行った。

10

〔表1〕

化合物	濃度(M)	アルカリフォスファターゼ活性(A ₄₀₅)
実施例番号1	10^{-5}	0.564±0.041**
実施例番号2	10^{-5}	0.310±0.008**
実施例番号5	10^{-5}	0.558±0.040**
対照	無添加	0.175±0.009

Mean±S. E. (n=4), **:p<0.01 vs control (Student's t-test)

15 〔表2〕

化合物	濃度(M)	アルカリフォスファターゼ活性(A ₄₀₅)
実施例番号16	10^{-5}	0.720±0.033**
実施例番号18	10^{-5}	0.720±0.037**
対照	無添加	0.180±0.008

Mean±S. E. (n=4), **:p<0.01 vs control (Student's t-test)

表1および表2の結果から、本発明の化合物は優れた骨形成促進作用を有する

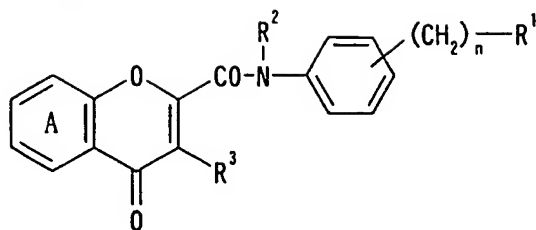
ことが分かる。

産業上の利用可能性

- 本発明の化合物（I）は、強力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性（特に、経口吸収性）、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れているので、骨疾患や軟骨疾患、たとえば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマチ、軟骨が関与する変形性関節症の予防ならびに治療に有用である。

請求の範囲

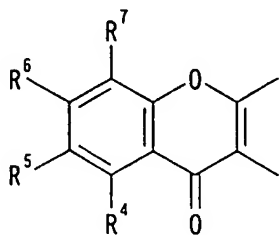
1. 式



- 5 [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または炭化水素基を、 R^3 は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、 n は0～3の整数を、それぞれ示す]で表されるクロモン誘導体またはその塩。

2. 環Aが、水酸基、アシルオキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-10} アルキルチオ基、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ （式中、 m は1～4の整数を示す）で表されるアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、 R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、 R^3 が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

- 15 3. 環Aを含む部分構造が、式



- [式中、 R^4 は水素原子または水酸基を、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基または C_{1-10} アルコキシ基を示し、それぞれは同一または異なってもよい]で表され、 R^2 が水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 R^3 が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

- 20 4. R^1 で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1

ないし4個含む5～7員非芳香族複素環基である請求項1記載の化合物またはその塩。

- 5 5. 置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～7員非芳香族複素環基である請求項4記載の化合物またはその塩。
6. 置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである請求項5記載の化合物またはその塩。
- 10 7. R^1 で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、アミノ、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよびホスホノ基から選ばれる1～4個の置換基である請求項1記載の化合物またはその塩。
- 15 8. R^2 が水素原子であり R^4 が水酸基である請求項3記載の化合物またはその塩。
9. R^2 および R^4 がそれぞれ水素原子である請求項3記載の化合物またはその塩。
10. 請求項1記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。
- 20 11. N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピ
25 ラン-2-カルボキサミド、
5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、
N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

5, 7-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

5-ヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

5 N-[4-[(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

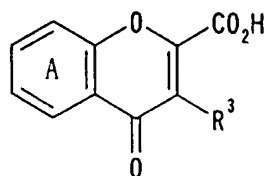
N-[4-[(2, 6-ジオキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

10 N-[4-[(2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

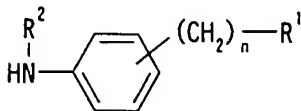
5-ヒドロキシ-N-メチル-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、もしくは

4-オキソ-N-[4-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドまたはその塩。

15 12. 式



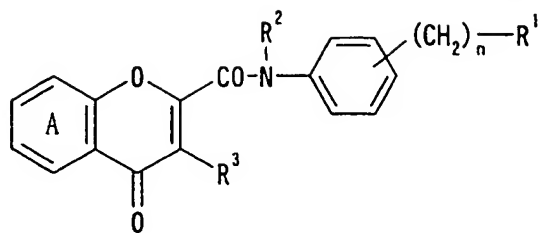
〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^3 は水素原子、炭化水素基またはハロゲンをそれぞれ示す。〕で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式



20

〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す〕で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式

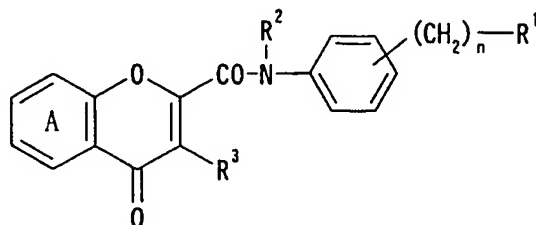
57



〔式中の各記号は前記と同意義を有する〕で表わされるクロモン誘導体またはその塩の製造法。

- 1 3. 5, 6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸
5、5, 6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸もしくは
5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩。

1 4. 式



- 10 〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または炭化水素基を、R³は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表されるクロモン誘導体またはその塩を含有してなる医薬組成物。
- 1 5. 骨形成促進剤である請求項1 4記載の医薬組成物。
- 15 1 6. 骨疾患の予防・治療剤である請求項1 4記載の医薬組成物。
- 1 7. 骨折の予防・治療剤である請求項1 4記載の医薬組成物。
- 1 8. 軟骨疾患の予防・治療剤である請求項1 4記載の医薬組成物。
- 1 9. 請求項1 0記載のプロドラッグを含有する医薬組成物。
- 2 0. 請求項1記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする骨形成促進方法。
- 20 2 1. 骨形成促進剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

SEA-252

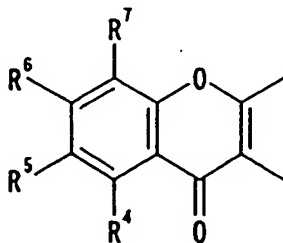
WO 01/161127

A: Page 2, lines 10-13

"(2) The compounds described in the above paragraph (1) wherein the ring A is a benzene ring which is optionally substituted by 1 - 3 substituents selected from a hydroxyl group, an acyloxy group, a mercapto group, a halogen atom, a C₁₋₁₀ alkyl group, a C₁₋₁₀ alkoxy group, a C₁₋₁₀ alkylthio group, an alkylenedioxy group represented by the formula -O-(CH₂)_m-O- (wherein m is an integer of 1-4), R₂ --- ".

B: Page 2, lines 16-20

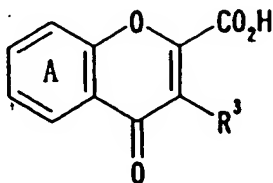
"(3) The compounds described in the above paragraph (1) wherein the partial structure containing the ring A is represented by the formula



m or a hydroxyl group, R⁵ to R⁷
nd each represents a hydrogen
yl group or a C₁₋₁₀ alkoxy

C: Page 4, lines 16-19

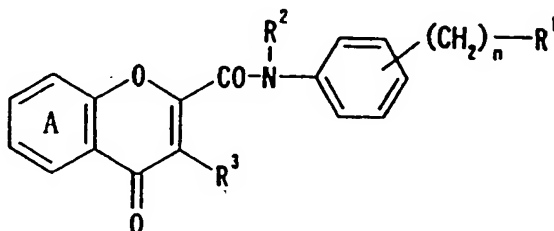
"(12) The compounds represented by the formula



[wherein the ring A is a benzene ring which may have a substituent and R³ is a hydroxyl group, a hydrocarbyl group or a halogen atom] --- ".

D: Page 5, line 10

"(14) A pharmaceutical composition which comprises a chromone derivative having the formula



[wherein the ring A is a benzene ring which may have a substituent, R¹ ---]".

E: Page 6, line 2 - page 12, line 4

" In the above formula, as the substituent in the optionally substituted benzene ring, which is represented by the ring A, may be used, for example, a halogen atom, a nitro group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted

mercapto group, an optionally substituted amino group, an acyl group, a mono- or di-alkoxyphosphoryl group, a phosphono group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aralkyl group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group, and these substituents may be the same or different and the benzene ring may have 1 - 4 , preferably 1 - 3, of the substituents.

As the "halogen atom" may be used, for example, fluorine, chlorine, bromine or iodine.

As the alkyl group for the "optionally substituted alkyl group" may be used, preferably, an alkyl group of 1 - 10 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl) and a cycloalkyl group of 3 - 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl or cycloheptyl), and these alkyl groups may be substituted by 1 - 3 substituents of, for example, a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine or iodine), a hydroxyl group, an alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy or hexyloxy), a mono- or di-alkoxy(of 1-6 carbon atoms)phosphoryl group (e.g., methoxyphosphoryl, ethoxyphosphoryl, dimethoxyphosphoryl or diethoxyphosphoryl), a phosphono group.

As specific examples of the substituted alkyl group may be mentioned, for example, trifluoromethyl, trifluoroethyl, trichloromethyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-methoxy-

ethyl, 2-methoxyethyl, 2,2-diethoxyethyl, 2-diethoxy-phosphoryl ethyl or phosphonomethyl.

As the substituted hydroxyl group for the "optionally substituted hydroxyl group" may be used, for example, an alkoxy group, an alkenyloxy group, an aralkyloxy group, an acyloxy group or an aryloxy group. As the "alkoxy group" may be used, preferably, an alkoxy group of 1 - 10 carbon atoms (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy or nonyloxy) and a cycloalkyl group of 4 - 6 carbon atoms (e.g., cyclobutoxy, cyclopentoxy or cyclohexyloxy). As the "alkenyloxy group" may be used, preferably, an alkenyloxy group of 2 - 10 carbon atoms such as allyloxy, crotyloxy, 2-pentenyl, 3-hexenyl, 2-cyclopentenyl or 2-cyclohexenylmethoxy. As the "aralkyloxy group" may be used, preferably, an aralkyloxy group of 7 - 19 carbon atoms, more preferably, an aryl(of 6 - 14 carbon atoms)-alkyl(of 1 - 4 carbon atoms)oxy group of 7 - 19 carbon atoms (e.g., benzyloxy or phenethyl). As the "acyloxy group" may be used, for example, an alkanoyloxy group, a carbamoyloxy group, an alkoxycarbonyl group (preferably, C₁₋₁₀ alkoxycarbonyloxy). As the "acyloxy group" may be used, preferably, an alkanoyloxy group, for example, an alkanoyloxy group of 2 - 10 carbon atoms (e.g., acetyloxy, propionyloxy, n-butyryloxy, i-butyryloxy or hexanoyloxy). The "carbamoyloxy group" may include not only a carbamoyloxy group but also a substituted carbamoyloxy group, e.g., a carbamoyloxy group substituted by, for

example, 1 - 2 alkyl groups. As the alkyl group in the substituted carbamoyloxy group by 1 - 2 alkyl groups may be used, preferably, an alkyl group of 1 - 10 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl) and a cycloalkyl group of 3 - 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl or cycloheptyl), and the alkyl group of 1 - 6 carbon atoms may be preferably used. As the carbamoyloxy group may be mentioned, preferably, carbamoyloxy, methylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy or diethylcarbamoyloxy. As the "aryloxy group" may be used, preferably, an aryloxy group of 6 - 14 carbon atoms (e.g., phenoxy or biphenyloxy). These groups may be further substituted by 1 - 3 of, for example, the above-mentioned halogen atom, hydroxyl group, alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms, mono- or di-alkoxy(of 1 - 6 carbon atoms)phosphoryl group or phosphono group. As specific examples of the substituted hydroxyl group may be mentioned, for example, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, difluoromethoxy, 2-methoxyethoxy, 4-chlorobenzyloxy, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethoxy, methoxy, methylenedioxy, acetyloxy, n-butyryloxy, i-butyryloxy, i-butyryloxy or diethylcarbamoyloxy.

As the substituted mercapto group for the "optionally substituted mercapto group" may be mentioned those mercapto groups substituted by the same substituents as in the above-mentioned "optionally substituted hydroxyl group", and an

alkylthio group, an aralkylthio group or an acylthio group may be preferably used. As the "alkylthio group" may be used, preferably, an alkylthio group of 1 - 10 carbon atoms (e.g., methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, hexylthio, heptylthio or nonylthio) and a cycloalkylthio group of 4 - 6 carbon atoms (e.g., cyclobutylthio, cyclopentylthio or cyclohexylthio). As the "aralkylthio group" may be used, preferably, an aralkylthio group of 7 - 19 carbon atoms, more preferably an aryl(of 6-14 carbon atoms)-alkyl(of 1-4 carbon atoms)thio group, for example, a benzylthio group or a phenethylthio group. As the "acylthio group" may be used, preferably, an alkanoylthio group, for example, an alkanoylthio group of 2-10 carbon atoms (e.g., acetylthio, propionylthio, n-butyrylthio or hexanoylthio). These groups may be further substituted by 1 - 3 of, for example, the above-mentioned halogen atom, hydroxyl group, alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms, mono- or di-alkoxy(of 1 - 6 carbon atoms)phosphoryl group or phosphono group. As specific examples of the substituted thiol group may be mentioned, for example, trifluoromethylthio, 2,2,2-trifluoroethylthio, 2-methoxyethylthio, 4-chlorobenzylthio, 3,4-dichlorobenzylthio, 4-fluorobenzylthio or 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylthio.

As the substituent of the substituted amino group for the "optionally substituted amino group" may be used one or more of the above-mentioned alkyl group of 1 - 10 carbon atoms, alkenyl group (e.g., allyl, vinyl, 2-penten-1-yl, 3-

penten-1-yl, 2-hexen-1-yl, 3-hexen-1-yl, 2-cyclohexenyl, 2-cyclopentenyl, 2-methyl-2-propen-1-yl or 3-methyl-2-buten-1-yl), aryl group of 6-14 carbon atoms or aralkyl group of 7-19 carbon atoms, and the substituents may be the same or different. These groups may be further substituted by the above-mentioned halogen atom, hydroxyl group, alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms, mono- or di-alkoxy(of 1 - 6 carbon atoms)phosphoryl group or phosphono group. As specific examples of the substituted amino group may be mentioned, for example, metylamino, ethylamino, diethylamino, dibutylamino, diallylamino, cyclohexylamino, phenylamino or N-methyl-N-phenylamino, N-methyl-N-(4-chlorobenzyl)amino or N,N-di-(2-methoxyethyl)amino.

As the "acyl group" may be used an acyl group of an organic carboxylic acid or an acyl group of sulfonic acid having a hydrocarbyl group of 1-6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, hexyl or phenyl) or a carbamoyl group. As the "acyl group of an organic carboxylic acid" may be used, for example, formyl, an alkylcarbonyl group of 1-10 carbon atoms (e.g., acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl, cyclobutanecarbonyl, cyclohexanecarbonyl or cycloheptanecarbonyl), an alkenylcarbonyl group of 2-10 carbon atoms (e.g., crotonyl or 2-cyclohexenecarbonyl), an arylcarbonyl group of 6-14 carbon atoms (e.g., benzylcarbonyl or benzhydrylcarbonyl), a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic carbonyl group (e.g., nicotinoyl or 4-thiazolylylcarbonyl) or a 5- or 6-membered aromatic

heterocyclic acetyl group (e.g., 3-pyridylacetyl or 4-thiazolylacetyl). As the "acyl group of sulfonic acid having a hydrocarbyl group of 1-6 carbon atoms" may be used, for example, a C₁₋₆ alkanesulfonyl such as methanesulfonyl or ethanesulfonyl. These groups may be further substituted by 1- 3 substituents, for example, the above-mentioned halogen atom, hydroxyl group, alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms, or amino group. As specific examples of the acyl group may be mentioned, for example, trifluoroacetyl, trichloroacetyl, 4-methoxybutyryl, 3-cyclohexyloxypropionyl, 4-chlorobenzoyl or 3,4-dimethoxybenzoyl. The "carbamoyloxy group" may include not only a carbamoyloxy group but also a substituted carbamoyloxy group, e.g., a carbamoyloxy group substituted by, for example, 1 - 2 alkyl groups. As the alkyl group in the substituted carbamoyloxy group by 1 - 2 alkyl groups may be used an alkyl group of 1 - 10 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl) and a cycloalkyl group of 3 - 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl or cycloheptyl), and the alkyl group of 1 - 6 carbon atoms may be preferably used. As the carbamoy group may be mentioned, preferably, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl or ethylmethylcarbamoyl.

As the "mono- or di-alkoxyphosphoryl group" may be used, for example, a mono-C₁₋₆ alkoxyphosphoryl group such as methoxyphosphoryl, ethoxyphosphoryl, propoxyphosphoryl,

isopropoxyphosphoryl, butoxyphosphoryl, pentyloxyphosphoryl or hexyloxyphosphoryl or a di-C₁₋₆ alkoxyphosphoryl group such as dimethoxyphosphoryl, diethoxyphosphoryl, dipropoxyphosphoryl, diisopropoxyphosphoryl, dibutoxyphosphoryl, dipentyloxyphosphoryl or dihexyloxyphosphoryl. Preferably, there may be used the di-C₁₋₆ alkoxyphosphoryl group such as dimethoxyphosphoryl, diethoxyphosphoryl, dipropoxyphosphoryl, diisopropoxyphosphoryl, ethylenedioxyphosphoryl or dibutoxyphosphoryl.

As the aryl group in the "optionally substituted aryl group" may be used, preferably, an aryl group of 6-14 carbon atoms such as phenyl, naphthyl or anthryl. These groups may be further substituted by 1- 3 substituents of the above-mentioned halogen atom, hydroxyl group or alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms. As specific examples of the substituted aryl group may be mentioned, for example, 4-chlorophenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 4-cyclohexylphenyl or 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl.

As the aralkyl group of the "optionally substituted aralkyl group" may be used, preferably, an aralkyl group of 7-19 carbon atoms such as benzyl, naphthylethyl or trityl, and there may be further substituted on the aromatic ring 1- 3 substituents, the above-mentioned alkyl group of 1-6 carbon atoms, halogen atom, hydroxyl group or alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms. As specific examples of the substituted aralkyl group may be mentioned, for example, 4-

chlorobenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 4-cyclohexylbenzyl or 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylethyl.

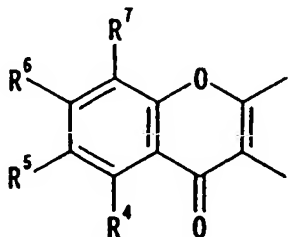
As the aromatic heterocyclic group in the "optionally substituted aromatic heterocyclic group" may be used, preferably, a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group having 1-4 nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms such as furyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl or thiadiazolyl. These groups may be further substituted by 1-3 substituents of the above-mentioned halogen atom, hydroxyl group or alkoxy group of 1 - 6 carbon atoms.

In the case where two alkyl groups are substituted adjacent to each other on the benzene ring A, they may be linked together to form an alkylene group represented by the formula: $-(CH_2)_L-$ (wherein L is an integer of 3-5) (e.g., trimethylene, tetramethylene or pentamethylene). In the case where two alkoxy groups are substituted adjacent to each other on the benzene ring A, they may be linked together to form an alkylenedioxy group represented by the formula: $-O-(CH_2)_m-O-$ (wherein m is an integer of 1-4) (e.g., methylenedioxy, ethylenedioxy or trimethylenedioxy). In these instances, a 5- to 8-membered ring may be formed together with the carbon atoms of the benzene ring.

As the preferable substituent for the ring A, there may be mentioned, for example, a hydroxyl group, a C_{2-10} alkanoyloxy group, a carbamoyloxy group substituted by 1 or 2 of C_{1-10} alkyl groups, a mercapto group, a halogen atom, a C_{1-10} alkoxy group, a C_{1-10} alkylthio group or an alkylenedioxy

group represented by the formula: $-O-(CH_2)_m-O-$ (wherein m is an integer of 1-4). The number of the substituents is preferably 1-3.

As the ring A, there may be preferably mentioned a group represented by the formula

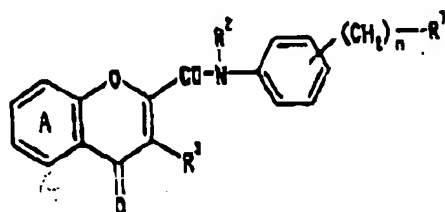


(wherein R^4 is a hydrogen atom or a hydroxyl group, R^5 to R^7 may be the same or different and each represents a hydrogen atom, a C_{1-10} alkyl group or a C_{1-10} alkoxy group).

(Claims Only)

5 Scope of the Patent Claims

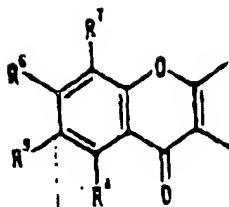
1. Chromone derivatives which can be represented by the formula indicated below, or salts thereof.



[In this formula, ring A represents a benzene ring which may have substituent groups, R^1 represents a non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups, R^2 represents a hydrogen atom or a hydrocarbyl group, R^3 represents a hydrogen atom, a hydrocarbyl group or halogen, and n represents an integer of value from 0 to 3.]

2. Compounds, or salts thereof, according to Claim 1, wherein the ring A is a benzene ring which is substituted with from one to three substituent groups selected from among hydroxyl group, acyloxy group, mercapto group, halogen atom, C_{1-10} alkyl group, C_{1-10} alkoxy group, C_{1-10} alkylthio group and the alkylenedioxy groups which can be represented by the formula $-O-(CH_2)_m-O-$ (where m is an integer of value from 1 to 4), R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group, and R^3 is a hydrogen atom.

3. Compounds, or salts thereof, according to Claim 1, wherein the part structure which includes the ring A can be represented by the formula indicated below, R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group and R^3 is a hydrogen atom.



[In this formula, R^4 represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, and R^5 to R^7 may be the same or different, each representing a hydrogen atom, halogen atom, C_{1-10} alkyl group or C_{1-10} alkoxy group.]

4. Compounds, or salts thereof, according to Claim 1, wherein the non-aromatic heterocyclic group for the non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups which can be represented by R^1 is a from five to seven membered non-aromatic heterocyclic group which contains from one to four hetero-atoms selected from among the nitrogen, sulphur and oxygen atoms.

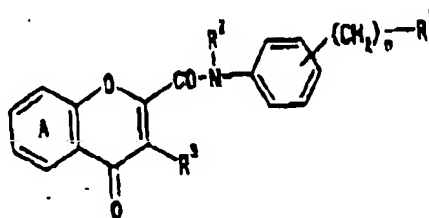
5. Compounds, or salts thereof, according to Claim 4, wherein the five to seven membered non-aromatic heterocyclic group for the five to seven membered non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups is a five to seven membered heterocyclic group which contains at least one nitrogen atom.

6. Compounds, or salts thereof, according to Claim 5, wherein the five to seven membered non-aromatic heterocyclic group for the five to seven membered non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups is a pyrrolidine, imidazoline, thiazolidine, isothiazoline, oxazolidine, axadiazolidine, piperidine, piperazine, thiomorpholine or morpholine group.

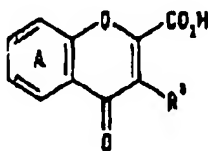
7. Compounds, or salts thereof, according to Claim 1, wherein the substituent groups on the non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups represented by R^1 comprise from one to four substituent groups selected from among halogen atom and the hydroxyl, oxo, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} acyl, amino, mono- or di- C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylsulphonyl, carboxyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl and phosphono groups.
8. Compounds, or salts thereof, according to Claim 3, wherein R^2 is a hydrogen atom and R^4 is a hydroxyl group.
9. Compounds, or salts thereof, according to Claim 3, wherein R^2 and R^4 are both hydrogen atoms.
10. A prodrug of a compound of Claim 1, or a salt thereof.
11. N-[4-[(2,4-Dioxothiazolidin-5-yl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, N-[4-[(2,4-dioxo-oxazolidin-5-yl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, N-[4-[(4-morpholyl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, 5,7-dihydroxy-N-[4-[(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, N-[4-[(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl]phenyl]-5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, 5,7-dihydroxy-N-[4-[(4-morpholinyl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, 5-hydroxy-N-[4-[(4-morpholinyl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, N-[4-[(2-oxazolidon-3-yl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, N-[4-[(2,6-dioxo-1-pyridinyl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, N-[4-[(2,4-dioxooxazolidin-5-yl)methyl]phenyl]-5-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, 5-hydroxy-N-methyl-N-[4-[(4-morpholinyl)methyl]phenyl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, or

4-oxo-N-[4-[(4-oxo-1-piperidinyl)methyl]phenyl]-4H-1-benzopyran-2-carboxamide, or their salts.

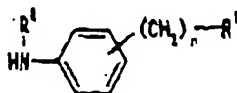
12. A method for the manufacture of a chromone derivative, or a salt thereof, which can be represented
5 by the formula:



[The symbols used in this formula have the same
10 significance as indicated below.]
which is characterized in that a compound which can be represented by the formula:



[In this formula the ring A represents a benzene ring
15 which may have substituent groups, and R^3 represents a hydrogen atom, a hydrocarbyl group or halogen]
or a reactive derivative at the carboxyl group, or a salt thereof, is reacted with a compound which can be represented by the formula:



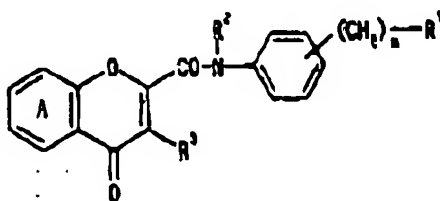
20

[In this formula, R^2 represents a non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups, R^3

represents a hydrogen atom or a hydrocarbyl group, and n is an integer of value from 0 to 3], or a reactive derivative at the amino group, or a salt thereof.

13. 5,6-Methylenedioxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylic acid, 5,6-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylic acid or 5-hydroxy-7-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylic acid, or a salt thereof.

14. A medicinal composition which contains a chromone derivative, or a salt thereof, which can be represented by the formula:



- [In this formula, ring A represents a benzene ring which may have substituent groups, R¹ represents a non-aromatic heterocyclic group which may have substituent groups, R² represents a hydrogen atom or a hydrocarbyl group, R³ represents a hydrogen atom, a hydrocarbyl group or halogen, and n represents an integer of value from 0 to 3.]

15. A medicinal composition, according to Claim 14, which is an ossification promotor
16. A medicinal composition, according to Claim 14, which is a drug for the prevention/treatment of bone disease.
17. A medicinal composition, according to Claim 14, which is a drug for the prevention/treatment of bone fractures.
18. A medicinal composition, according to Claim 14, which is a drug for the prevention/treatment of cartilage disease.

19. A medicinal composition which contains a prodrug according to Claim 10.

20. A method of promoting ossification, characterized in that a compound or salt thereof as disclosed in
5 Claim 1 is administered.

21. The use of a compound or a salt thereof as disclosed in Claim 1 for the manufacture of a ossification promotor.

World Pat nt Laid Open WO01/16127

(Claims Only)

5 Scope of the Patent Claims

1. Chromone derivatives which can be represented by the formula indicated below, or salts thereof.

